



TITLE:

# 計画2-6 生体内代謝を経て発現する 環境化学物質の内分泌攪乱作用(VI 共同利用研究 2.研究成果)

AUTHOR(S):

小嶋, 仲夫

---

CITATION:

小嶋, 仲夫. 計画2-6 生体内代謝を経て発現する環境化学物質の内分泌攪乱作用(VI 共同利用研究 2.研究成果). 霊長類研究所年報 2002, 32: 90-91

ISSUE DATE:

2002-08-27

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/165792>

RIGHT:

## 計画 2-2 サルにおけるフタル酸エステルの体内攪乱の合同研究

矢野一行 (埼玉医大・化学)・楠畑かおり  
・川島誠一 (都臨床研・分子制御)

フタル酸エステルは多くの動物で攪乱作用がみとめられるため人に近いサルでの研究は大切である。今年はフタル酸エステルがサルに与える影響および芳香族炭化水素との関わりを合わせて研究した。フタル酸エステルは試料から抽出して HPLC を用いて分離定量した。サル用のプライマーを設計して RT-PCR 法により臓器に発現する薬物代謝酵素の mRNA 量を測定した。増幅バンドは DNA 配列解析により目的とする酵素であることを確認した。フタル酸エステルをサルに単回投与して血中濃度を測定したところ体内消失は後半に遅い代謝時期がみられ、複数回投与により残存量は上昇した。芳香族炭化水素の投与はフタル酸エステルの代謝に影響を与えなかった。サルの肝臓と大脳を採取して薬物代謝酵素の攪乱を調べたところ芳香族炭化水素投与群、フタル酸エステル・芳香族炭化水素投与群においてシトクローム 1A1 や GST に大幅な増加がみとめられたが、フタル酸エステル投与による薬物代謝酵素の変動効果は少なかった。これらの結果はフタル酸エステルの残存は連続した摂取によること、ダイオキシンなどの芳香族炭化水素とフタル酸エステルの攪乱機序は関連が薄いことを示している。

## 計画 2-3 霊長類におけるフッ素化脂肪酸の識別と蓄積性に関する研究

工藤なをみ・川嶋洋一 (城西大・薬・衛生化学)

フッ素系界面活性剤あるいはその最終代謝産物であるペルフルオロカルボン酸はヒトにおける高残留性が懸念されている。ニホンザルにおけるペルフルオロデカン酸 (PFDA) の血液中濃度変化、糞および尿中への排泄速度、各組織中における蓄積量を検討した。PFDA 10 mg/kg 体重を雄ニホンザル 3 匹に腹腔内投与し、投与後 5 日まで毎日糞、尿を採取した。また、投与 6 ヶ月後には肝臓、腎臓、精巣、肺、心臓、脾臓を摘出した。これらの試料中の PFDA は抽出しアセチル-7-メトキシクマリン誘導体とした後、HPLC で分離・定量した。

投与後 5 日目までに尿中に排泄された PFDA は投与量の 0.1~1% であった。糞中への排泄量は 2 匹が投与量の 1% 以下、1 匹は約 10% であった。昨年の共同研究で検討したペルフルオロオクタン酸 (PFOA) では投与後 5 日までに投与量のおよそ 50% が排泄されており、PFOA と比較すると PFDA は尿中から極めて排泄されにくいことが判明した。血液中からの PFDA の半減期は約 100 日で PFOA の約 10 倍長いことが明らかとなった。また、サルの PFDA

の半減期はラット (半減期約 40 日) よりも長かった。サルにおける PFDA の主な蓄積臓器は肝臓で、その他肺、腎臓、精巣などからも少量が検出された。体内に残存する PFDA の多くは血液中に存在することが明らかとなった。以上の結果から、ペルフルオロカルボン酸の炭素鎖長が 2 つ長くなることによって、サルでは尿中からほとんど排泄されなくなり、その結果生体残留性が著しく高まることが明らかとなった。

## 計画 2-4 サルの生活周辺におけるエストロゲン様物質の季節変化の研究

村橋 毅 (京都薬大)

野生生物に対して内分泌を攪乱する物質が生活周辺より取り込まれていることが明らかになっている。汚染の疑われる化学物質は多数にのぼる。そのなかで農薬や工業原料については強い内分泌攪乱活性のあることを私達は細胞研究により明らかにした。サルの周辺においてもこれらの影響を明らかにするため土壌や木の葉を春期と秋期に分けて採取して試料に含まれる化学物質の分析をおこなった。試料は有機溶媒を用いて超音波抽出した。エストロゲンは LC で分離定量したところ土壌に少量の含有があった。季節的な違いで大差はみとめられなかった。また試料中のエストロゲン様物質については LC と組み合わせた酵母を用いるレポータージーンアッセイによる比較検出を行っている。

## 計画 2-5 内分泌攪乱化学物質の母子間移行に関するサルを用いた研究

森 千里 (千葉大・環境生命医)

植物エストロゲンやノニルフェノールはこれまでの当方の研究によりヒト母体に多量暴露時のものが胎児に移行していることが判明している。そこでヒトに近い霊長類でこの仮説の実証をおこなうため、引き続きニホンザルの母子血液、自然分娩時のサイ帯および飼料を採取して植物エストロゲンを測定した。その結果サルにおいて植物エストロゲンは胎児への移行がみられた。植物エストロゲン量はサイ帯中に高く母子間移行時の貯留機構が考えられた。

## 計画 2-6 生体内代謝を経て発現する環境化学物質の内分泌攪乱作用

小嶋伸夫 (名城大・薬学)

植物エストロゲン及びフタル酸エステル類 (PEs) の代謝を、サル及びフェノバルビタール投与ラット肝臓より調製したミクロソームを用いて調べた。1) 植物エストロゲン: ゲニステイン及びナリンゲニン、アピゲニンは

両肝ミクロソームにより NADPH 生成系添加でのみ減少し、代謝物と思われる新たな複数のピークを HPLC 上に認めた。また、これらの 80-100%は代謝を受けているにも拘らずエストロゲン  $\beta$  受容体との結合親和性は大きくは低下しなかったため、エストロゲン様活性の高い代謝物の生成の可能性が示唆された。2) PEs: フタル酸-エチルヘキシル, -ジ- $\alpha$ -プロピル (DNPP), -ジエチル (DEP) は、基質溶媒を MeOH としたとき、代謝物としてそれぞれのモノエステル体の他にいずれの PEs からフタル酸モノメチルが生成し、それはサルで多い傾向にあった。次に溶媒を EtOH に代え、サル肝ミクロソームのタンパク質濃度を 1/10 に減らして DNPP 代謝の経時変化を見たところ、反応時間 5 分でフタル酸モノプロピルの他に DEP と非対称ジエステルのフタル酸プロピルエチルを認めた。これらは反応時間の経過とともに消失し、次いでフタル酸モノエチルが増加した。動物では代謝の第一段階は主にモノエステル体への加水分解であるとされて来たが、ある条件下では非対称あるいはアルキル鎖が短くなったジエステルを経る代謝経路もあることが明らかとなった。

### 計画 3-1 霊長類足底部の筋・骨格系の観察

荒川高光・時田幸之輔 (神戸大・医・保健・理学作業・基礎理学)

今回の研究では (足の) 母指内転筋に着目した。ヒトと遺伝的に近縁である霊長類はほとんどの種が樹上生活に適応し、足の母指と他の 4 指で対立させてロコモーションを行っている。よって、母指・第 2 指間で足底側に位置する母指内転筋の形態をヒトと比較することは重要と考えられるからである。

材料はチンパンジー、アカゲザル (左下肢のみ) 各 1 体の下肢液浸標本を用いた。それら標本を肉眼解剖により検索した。特に骨格筋の起始・停止を精査し形態を観察した。本年度は神経支配については概観を確認するのみとした。所見としては以下の特徴があった。1. 母指内転筋両頭、Mm. contrahentes に加え骨間筋群は外側足底神経深枝に支配されていた。2. アカゲザルには Mm. contrahentes (第 1~3) が縦に並ぶ筋束として存在した。3. アカゲザルの母指内転筋横頭は第 1 contrahens とほとんどの筋束が癒合して第 2 指へ至る長指屈筋の腱鞘から起始していた。チンパンジーでは第 3 指への長指屈筋の腱鞘から起こっていた。4. 両標本ともに、母指内転筋横頭はヒトに比較し起始部が縦に広く、斜頭はヒトに比較し横に狭いことが明らかとなった。以上の所見はロコモーションの違いにより要求される力学的要素と関連があると考えられた。今後は神経支配の精査による検討を深めていく予定である。

### 計画 3-2 鎖骨・肩峰・烏口突起の形態比較

加賀谷美幸 (京都大・理・自然人類)

**目的** ブラキエーターとしてのクモザル (At) の適応的位置をみるため、テナガザル (Hy) や近縁な新世界ザル (ウーリーモンキー, ホエザル) について鎖骨と肩甲骨を比較した。方法としては、観察とノギスによる計測、および相対値の比較分析を行った。

**結果** ①At と Hy の共通点: 肩甲骨形態学長に対する肩甲頸切痕-肩峰先端間の距離、並びに肩甲棘全長が大きい。肩甲棘背部の僧帽筋・三角筋粗面の発達は弱く、肩甲骨内側縁から粗面に至る距離の肩甲棘全長に対して占める比率が大きい。また、烏口突起の突出度が大きく、鎖骨外側部の烏口鎖骨靱帯粗面も発達する。②At と他の新世界ザルの共通点: 肩甲棘全長に対する鎖骨長が短く、特に鎖骨の胸骨端から烏口鎖骨靱帯付着部までの距離が短い。また、鎖骨胸骨端に対する外側扁平部の捻れが強い。烏口突起基部が関節窩に対してより頭腹側に位置し、肩峰-烏口突起間の距離が肩甲骨形態学長に対して長い。

**考察** クモザルのブラキエーションへの適応: ①から At と Hy はともに、僧帽筋と三角筋の付着域が肩甲上腕関節方向への偏在傾向にあることがわかる。これから、上記の二筋がブラキエーションやぶら下がり時に特化した機能を担っている可能性がうかがえる。また、靱帯性の烏口鎖骨関節の発達は、ブラキエーターの広範な肩関節運動を支えると考えられる。

**クモザルの系統的制約:** ②は、新世界ザルと Hy で体幹に対する鎖骨と肩甲骨の位置関係が異なることを示唆し、この点で At は依然として新世界ザルの形態を保持していると考えられる。

### 計画 3-4 霊長類の上肢筋および末梢神経の走行に関する比較解剖学的検討

樋口 桂 (東京医歯大・医・機能解剖学)

霊長類の上肢における指の伸筋として、前腕深層に深指伸筋が存在する。だが、深指伸筋には破格例として、多くの変異型が存在する。本研究では深指伸筋の破格成因および系統発生を議論すべく、これまでヒトを含む霊長類 (ワオキツネザル, ニホンザル, ヒト) の深指伸筋形態を調査してきた。今回は追加所見としてオオギャラゴとスローロリスの前腕伸側から手背まで比較解剖学的に精査した。オオギャラゴでは深指伸筋が第 1~3 指に停止する腱を送っていた。各指に向かう深指伸筋はそれぞれ独立した筋腹にて構成されていた。スローロリスの深指伸筋は第 1~3 指に向かう停止腱をもち、各停止腱にはそれぞれに対応する独立筋腹があり深指伸筋を構成して